

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

**Defective images within this document are accurate representation of  
The original documents submitted by the applicant.**

**Defects in the images may include (but are not limited to):**

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238  
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1  
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,  
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL )

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A	23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,  
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and  
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,  
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,  
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.  
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,  
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;  
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is  
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,  
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,  
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and  
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,  
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,  
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;  
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)  
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Sj Int. Cl.<sup>3</sup> 通別記号 庁内整理番号 特公開 昭和58年(1983)8月6日  
C 07 D 307.62 7043-4C  
A 61 K 31.34 A B G 6408-4C  
A D S 6408-4C  
A E D 6408-4C  
C 07 D 405/12 8214-4C  
405/14 8214-4C  
407/04 7431-4C ※ (全 21 頁)

③アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

特 願 昭58-5144  
出 願 昭58(1983)1月13日  
優先権主張 ①1982年1月15日③米国(US)  
①339344  
発 明 者 ゼイリー・エイ・コツベル  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ナンセツ

ト・レイン7823番地  
出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カ  
ンパニー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナ・ポリス市イース  
ト・マツカーティ・ストリート  
307番  
代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名  
最終頁に続く

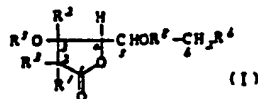
明 細 書

1. 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2. 特許請求の範囲

(I) 式 (I) で表わされる化合物およびその製法上  
許容される塩。



(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$R^3$  は OH、 $NH_2$  または  $OR^7$  を意味す。

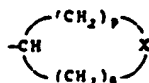
$R^4$  および  $R^5$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、

$-CH_2(C_1-C_{12})$  アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$  アル

キニル、 $-(C_1-C_{12})$  アルキル-X- $(C_1-C_{12})$  アル

キル (X は O、CO、S、NH、N $(C_1-C_3)$  アルキル、

S または  $SO_2$  を意味す) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1-6 である) で表わされる基から選ばれた基を意味し、この  $R^4$  および  $R^5$  は非置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl、Br、F、I、 $(C_1-C_3)$  アルコキシアルキル、フェニル、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_3)$  アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-C(C_1-C_3)$  アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^6$  は H、F、または  $OR^7$  を意味す。

$R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ H、 $(C_1-C_{12})$  アルキル およびベンジルから選ばれた基を意味するか、または  $R^7$  および  $R^8$  が一緒になつて式



(式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ、H を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル ( ) 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_3)$  アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$  および  $(C_1-C_3)$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されている  $(C_1-C_{10})$  アルキル基を意味するか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^{11}$  および  $R^{12}$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(5)  $R^2$  または  $R^3$  が  $(C_1-C_{12})$  アルキルである特許請求の範囲(II)～(4)記載の化合物。

(6)  $R^2$  が  $OR^7$  で、 $R^2$  および  $R^3$  が共に水素である特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

(7)  $R^2$  が  $OR^7$  で、 $R^2$  と  $R^3$  が一緒になつて式

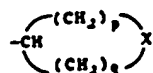


（式中、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義を及ぼす）で表わされる基を形成する特許請求の範囲(II)～(5)記載の化合物。

れていてもよい  $(C_1-C_{10})$  アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義を及ぼす）を及ぼす。但し  $R^{11}$  および  $R^{12}$  の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

$R^{11}$  は H または  $R^2$  を及ぼし、 $R^{12}$  は OH、 $OR^6$  または  $NH_2$  を及ぼす。但し、 $R^{11}$  が H 以外の場合は  $R^{12}$  は OH である。

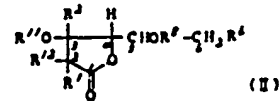
$R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ  $(C_1-C_{12})$  アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$  アルケニル、 $-CH_2(C_3-C_{12})$  アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$  アルキル-X- $(C_1-C_{12})$  アルキル（X は O、CO、S、NH、N $(C_1-C_2)$  アルキル、SO または  $SO_2$  を及ぼす）または



（X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 ～ 6 である）で表わされる基から選ばれた基を及ぼし、C の  $R^2$  および  $R^3$  は非置換または 1 個もしくは 2 個の Cl、Br、F、I、 $(C_1-C_2)$  アルコキシカル

(8)  $R^2$  が水素である特許請求の範囲(II)記載の化合物。

(9) (A) 下記式 (I)



（式中、 $R^2$  および  $R^3$  は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 $R^7$  は H、F、または  $OR^7$  を及ぼす。

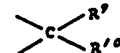
$R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ H、 $(C_1-C_{12})$  アルキルおよびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または  $R^2$  および  $R^3$  が一緒になつて式



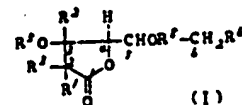
（式中、 $R^2$  および  $R^3$  はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$  および  $(C_1-C_2)$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル）で置換さ

ボニル、フェノキシ、OH、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、ジハロ、 $(C_1-C_2)$  アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式  $R^2 Z$  または  $R^3 Z$ （Z は炭素基を及ぼし、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である）で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(A)  $R^{11}$  が H 以外であり、 $R^2$  が  $OR^7$  を及ぼし、 $R^2$  および  $R^3$  が一緒になつて式



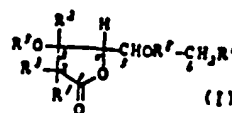
（式中、 $R^2$  および  $R^3$  は前記と同意義である）で表わされる基を及ぼす (II) 式の化合物を加水分解して (I) 式



（式中、 $R^2$  は H、 $NH_2$  または  $OR^7$  を及ぼす。 $R^3$  は水素を及ぼす。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^6$  および  $R^7$  は前記

112458-131978 (3)

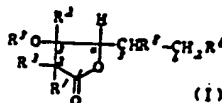
同置換である。但し、 $R^7$ は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする (I) 式



(式中、 $R^1, R^2, R^3$ および $R^7$ は前記と同置換を表わし、 $R^4$ および $R^5$ はHと同置換を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。

00R<sup>4</sup>またはR<sup>5</sup>が(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキルである特許請求の範囲(II)記載の方法。

01活性成分として(I)式で表わされる化合物およびその製剤上許容される塩を、/個以上の製剤上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

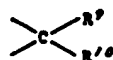


(式中、 $R^4$ および $R^5$ は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キレ、ニトロ、-CN、-SO<sub>2</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、 $\nu$ (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキルアミノまたはフタリイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

$R^6$ はH、F、またはOR<sup>7</sup>を表わす。

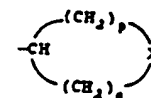
$R^4$ および $R^5$ はそれぞれH、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または $R^4$ および $R^5$ が一連になつて式



(式中、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルコキシル、ニトロ、CF<sub>3</sub>および(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し $R^6$ および $R^7$ の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を表わす。)

$R^7$ はOH、NH<sub>2</sub>またはOR<sup>8</sup>を表わす。

$R^4$ および $R^5$ はそれぞれ(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル、-CH<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルケニル、-(CH(R<sup>9</sup>))<sub>n</sub>-Y-R<sup>10</sup>(nは0から12、YはO、Sまたは硫結合を表わす、 $R^9$ はHまたは(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキルおよび $R^{10}$ は(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)シクロアルキル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルケニル、(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)ビシクロアルキル、(C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>)ビシクロアルケニルまたはアリールを表わす)、-CH<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキニル、-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル-X-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル(XはO、CO、S、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルキル、SOまたはSO<sub>2</sub>を表わす)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わし、この $R^4$ および $R^5$ は非置換かまたは/個もしくは2個のCl、Br、F、I、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルコキシカルボニル、フェノキシ、CH、CF<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)アルコ

### 3発明の詳細な説明

本発明は尿管形成障害および関節炎障害を誘発する化合物に関する。

尿管形成は新しい血管の形成過程を意味し、新しい血管が急増する現象は、関節増殖、網膜症、乾癆、ラクマ性関節炎(パネス形成)など種々の疾病時にみられる。

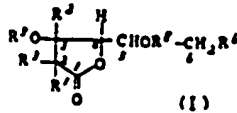
自然に存在する尿管形成障害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成障害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Macgill II, "尿管形成障害物質は多くの疾病を関連づけている" Science, 2/2: 374-75(1981年))。また、軟骨の尿管形成障害物質は、破骨細胞、骨吸収の役目を担う細胞の急増を阻害することが報告されている。

軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成障害物質は蛋白質である。これらは、極少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。

既知の構造の尿管形成障害および関節炎障害化

化合物が商業的で提供されることが望ましい。

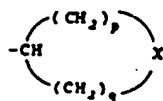
本発明は異質形成能力および異相反応活性を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は (I) 式で表わされる化合物およびその製造上許容される塩を提供する。



(式中、 $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  は共に水素を置換するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$\text{R}^f$  は  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$  または  $\text{OR}^g$  を表わす。

$\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  はそれぞれ  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-\text{C}_{12})$  アルケニル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_3-\text{C}_{12})$  アルキニル、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル- $\text{X}-(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル ( $\text{X}$  は  $\text{O}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル、 $\text{SO}$  または  $\text{SO}_2$  を置換す) または

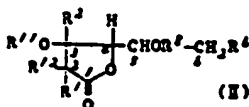


( $\text{X}$  は前記と同意義であり、 $p$  と  $q$  の合計は  $\infty$  )

エニルは前記と同意義を表わす) を表わす。但し  $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  の少なくとも一方は  $\text{H}$  ではない。) で表わされる基を表わす。)

本発明は、更に、

(a) 下記式 (II)



( $\text{R}^f$ ,  $\text{R}^d$ ,  $\text{R}^g$  および  $\text{R}^h$  は前記と同意義である。 $\text{R}'$  は  $\text{H}$  または  $\text{R}^h$  (前記で定義) を表わし、 $\text{R}^{f'}$  は  $\text{OH}$ ,  $\text{OR}^g$  (前記で定義) または  $\text{NH}_2$  を表わす。但し、 $\text{R}^{f'}$  が  $\text{H}$  以外の場合は  $\text{R}^{f'}$  は  $\text{OH}$  である。) で表わされる化合物を、式  $\text{R}^{f'}$  または  $\text{R}^2$  (式中  $\text{Z}$  は  $\beta$ -トリル、 $\beta$ -ニルまたは硫酸アルキル基などのハロゲンまたはハロゲン置換基を表わし、 $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  は前記と同意義である) で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不活性溶媒中で反応させるか、または、

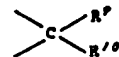
(b)  $\text{R}^{f'}$  が  $\text{H}$  以外であり、 $\text{R}^d$  が  $\text{OR}^g$  を表わし、 $\text{R}^f$

11国58-131978 (4)

である) で表わされる基から選ばれた基を置換し、 $\text{C}$  の  $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  は非置換または/もしくは2個の  $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{I}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_2)$  アルコキシカルボニル、フェニル、 $\text{OH}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_2)$  アルキルアミノまたはフルイミドから選ばれた基で置換されていてもよい。

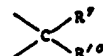
$\text{R}^f$  は  $\text{H}$ ,  $\text{F}$ , または  $\text{OR}^g$  を表わす。

$\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  はそれぞれ  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキルおよびベンジルから選ばれた基を置換するか、または  $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  が一緒になつて式



(式中、 $\text{R}^f$  および  $\text{R}^{f'}$  はそれぞれ、 $\text{H}$  を置換するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル (ノボもしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(\text{C}_1-\text{C}_2)$  アルコキシ、ニトロ、 $\text{CF}_3$  および  $(\text{C}_1-\text{C}_2)$  アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル) で置換されていてもよい  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル基を置換するか、または、置換されていてもよいフェニル (置換フ

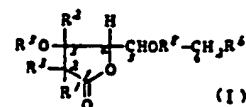
および  $\text{R}^d$  が一緒になつて式



(式中、 $\text{R}^f$  および  $\text{R}^{f'}$  は前記と同意義である)

で表わされる基を表わす (II) 式の化合物を酸加水分解して (I) 式で表わされる化合物 (但し  $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  は水素を表わす) を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、前記として用いる (I) 式の化合物およびその製造上許容し得る塩を提供することである。

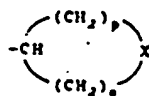


(式中、 $\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  は共に水素を置換するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

$\text{R}^f$  は  $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2$  または  $\text{OR}^g$  を表わす。

$\text{R}^f$  および  $\text{R}^d$  はそれぞれ  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$  アルキル、 $-\text{CH}_2(\text{C}_2-\text{C}_{12})$  アルケニル、 $-(\text{CHR}^{f'})_n-\text{Y}-\text{R}^{f'}$  ( $n$  は  $0$  から  $\infty$ ,  $\text{Y}$  は  $\text{O}$ ,  $\text{S}$  または単結合を表わす。 $\text{R}^{f'}$  は  $\text{H}$  または  $(\text{C}_1-\text{C}_2)$  アルキルおよび

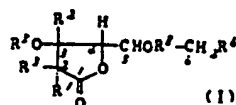
$R^{10}$ は $(C_1-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアチルを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ は $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 $SO$ または $SO_2$ を意味する)または



( $X$ は前記と同義であり、 $p$ と $q$ の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 $C$ の $R^6$ および $R^7$ は非置換または1個もしくは2個の $Cl$ 、 $Br$ 、 $F$ 、 $I$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されているともよい。

$R^6$ は $H$ 、 $F$ 、または $OR^7$ を意味する。

$R^7$ および $R^8$ はそれぞれ $H$ 、 $(C_1-C_{12})$ アルキル



(式中、 $R^6$ および $R^7$ は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

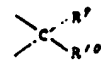
$R^1$ は $OH$ 、 $NH_2$ または $OR^2$ を意味する。

$R^2$ および $R^3$ はそれぞれ $(C_1-C_{12})$ アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^{10})_n-Y-R^{10}$ ( $n$ は0から12、 $Y$ は $O$ 、 $S$ または硫結合を意味する)、 $R^{10}$ は $H$ または $(C_1-C_2)$ アルキルおよび $R^{10}$ は $(C_1-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$ シクロアルケニル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルキル、 $(C_7-C_{12})$ ビシクロアルケニルまたはアチルを意味する)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル、 $X-(C_1-C_{12})$ アルキル( $X$ は $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $NH$ 、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、 $S$ または $SO_2$ を意味する)または

(以下余白)

11:11:38-1:31978(5)

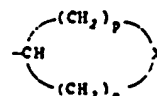
およびベンジルから選ばれた基を意味する。または $R^9$ および $R^{10}$ が一線になつて式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、 $H$ を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_1-C_2)$ アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているともよい $(C_1-C_{12})$ アルキル基を意味するか、または、置換されているともよいフェニル(置換フェニルは前記と同義を意味する)を意味する。但し $R^9$ および $R^{10}$ の少なくとも一方は $H$ ではない。)で表わされる基を意味する。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製剤上許容し得る塩を、1種以上の製剤上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



( $X$ は前記と同義であり、 $p$ と $q$ の合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 $C$ の $R^6$ および $R^7$ は非置換または1個もしくは2個の $Cl$ 、 $Br$ 、 $F$ 、 $I$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシカルボニル、フェノキシ、 $OH$ 、 $CF_3$ 、 $(C_1-C_2)$ アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタルイミドから選ばれた基で置換されているともよい。

$R^6$ は $H$ 、 $F$ 、または $OR^7$ を意味する。

$R^7$ および $R^8$ はそれぞれ $H$ 、 $(C_1-C_{12})$ アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、または $R^9$ および $R^{10}$ が一線になつて式



(式中、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ、 $H$ を意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 $(C_1-C_2)$ アルコ

、ニトロ、 $CF_3$ および $(C_6H_5)$ アミノ基から置換した基で置換されているフェニル)で置換されているもよい $(C_6H_5)$ アリール基を及ぼすかまたは、置換されているもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し $R^1$ および $R^2$ の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を及ぼす。]

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し $R^1$ がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 $R^1$ と $R^2$ が共に水素であり $R^3$ がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ が $NH_2$ 、 $R^3$ がOHを及ぼす化合物はスコルバイン酸(scorbamic acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 $R^1$ がHまたは $R^2$ を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

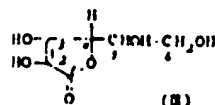
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノーズの誘導体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノーズの誘導体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノーズの誘導体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-3,4-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの誘導体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-3,4-ジヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後(III)式の化合物を称することにする。

(以下余白)

HWCS3-131978 (B)

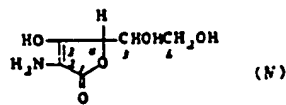
(III)式で表わされることがある。



(III)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(III)式は3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の4つの立体異性体を及ぼす。この4つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれぞれに対応する名称は以下の通りである。

- $C_6(R)C_2(S)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-アスコルビン酸
- $C_6(R)C_2(R)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-イソアスコルビン酸
- $C_6(S)C_2(R)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-アスコルビン酸
- $C_6(S)C_2(S)$ -3-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-イソアスコルビン酸
- L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アミノ-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で表わされる。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-3-アミノ-4-ヒドロキシ-5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(III)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても同様に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表わされ、その絶対的配置は以下の通りである。

- $C_6(R)C_2(S)$ -3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : L-スコルバイン酸
- $C_6(R)C_2(R)$ -3-アミノ-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型) : D-スコルバイン酸



としても、2位と3位のヒドロキシ基とアルキル化剤との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したモノおよびジエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素である場合、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体を形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不適性共溶媒系中で行なう。反応は0℃〜20℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい塩基はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位の（シ-アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、シ-アスコルビン酸のγ-アセトニド（(VI)式におい

てR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一緒になつて、シ-アスコルビン酸を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアセトニド基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に影響を与えることなくアセトニド基を選択的に加水分解できる。

出発物質である(VI)式で表わされるアキールおよびアセトニドは、ジキサンまたは他の不活性無水共溶媒系中で過剰のルイス酸（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルバミン酸のエーテル、アセトニドおよびアセトニドはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、環上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が共に水素である(I)式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてジヒドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

#### 実施例1

3-O-α-ブチル-シ-アスコルビン酸（化合物1）

シ-アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（12.2g）、γ-ブチルアセトニド（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、薄層クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O-α-ブチル-シ-アスコルビン酸が沈降するのでこれをろ取り、ろ液にトルエン（300ml）を加えると、更に沈降が生じた。得られた沈降を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=20g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（45g）を加えて、ろ液を真空中に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100目）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜5mmの厚さの層を、乗せたグラスウール栓を有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約20分間を要して濃密に充填し、更に3〜4mmの厚さの層を乗せた。どちらの場合も層を早らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈降乾燥混合物をヘキサンと混和し、この混液をカラムの最上部に圧密層を加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が濃密に詰まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15〜20分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm厚）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1混液（8ml）をカラムに通じたが、所望のシ-アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1混液（4ml）を溶剤としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。同様に処理すると、3-0-α-ブチル-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 51.72; H, 6.94

実測値: C, 51.45; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 143, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で製造される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 58, 40

2,3-ジ-(0-アリル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 4.61; F, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 4.42; F, 4.49

マス・スペクトル: 284 (分子イオン)

3-0-(1,0-カルボキレ-α-ピダリル)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 2.83

実測値: C, 56.93; H, 2.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-α-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量=L-アスコルビン酸/5.29から3.69

2,3-ジ-(0-α-ペンタデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と同じ反応経路から単離]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.249

2- -(2-プロキエトキリエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.53; H, 6.29

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 256 (分子イオン), 216, 174, 58, 40

3-0-α-ピダリル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量=L-アスコルビン酸/3.01から2.839

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 143, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量=L-アスコルビン酸/2.69から3.9869

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Br, 23.5

実測値: C, 45.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa=10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量=L-アスコルビン酸/2.339から4.1949

計算値: C, 36.72; H, 4.62; Br, 24.43

実測値: C, 36.46; H, 4.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキリプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.83

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(3-フルイリドエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン), 193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(α-ヘキサデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa=11.10

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1680 cm<sup>-1</sup>

2,3-ジ-(0-α-ヘキサデシル)-L-ア

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C, 73.03; H, 11.61; O, 15.36

実測値: C, 72.92; H, 11.58; O, 15.07

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1680  $\text{cm}^{-1}$

規定: 規定による基知し

3-O-β-D-ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 14)

計算値: C, 66.63; H, 10.21

実測値: C, 66.37; H, 9.93

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1710, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),  
334, 177, 116, 97

3-O-α-オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 15)

計算値: C, 67.26; H, 10.35

実測値: C, 67.42; H, 10.37

赤外線スペクトル:  $\nu$  1757, 1705, 1690  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),  
(397, 98, 63)

2,3-ジ-α-オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 16)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 125, 89

3-O-(4-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.71; H, 4.21; Cl, 11.86

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1.7036, 1.5009, 1.3562,

1.3282, 1.2253, 1.2242, 1.1273, 7.463,

7.106, 6.258, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C, 50.31; H, 3.92; F, 17.05

実測値: C, 50.59; H, 3.40; F, 17.00

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta$  1.7032, 1.4294, 1.1285, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

1154038-131978 (11)

計算値: C, 74.07; H, 11.84

実測値: C, 74.34; H, 12.07

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1680  $\text{cm}^{-1}$

3-O-α-アイソシル-L-アスコルビン酸

(化合物 19)

マス・スペクトル: 456 (分子イオン)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1705, 1758,  
3436  $\text{cm}^{-1}$

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化

合物 20)

計算値: C, 52.65; H, 5.30

実測値: C, 52.53; H, 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),  
228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1760, 1695  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C, 51.93; H, 4.36; Cl, 11.79

実測値: C, 51.77; H, 4.10; Cl, 12.09

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1690, 1680  $\text{cm}^{-1}$

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C, 60.00; H, 5.75

実測値: C, 60.21; H, 5.82

赤外線スペクトル:  $\nu$  1740, 1685, 1675  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン),  
262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,5-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C, 61.22; H, 6.17

実測値: C, 61.02; H, 6.22

赤外線スペクトル:  $\nu$  1755, 1695  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン),  
176, 158, 147, 131, 119, 91

3-O-α-オクタデシル-D-アスコルビ

ン酸 (化合物 26)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 67.1; H, 10.4

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1755, 2840,  
2905  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定:  $pK_a = 11.00$

3-O- $\alpha$ -オクタデシルイソアスコルビン酸  
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定:  $pK_a = 11.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1693, 1733, 2840, 2903  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 5.8; O, 34.2

実測値: C, 59.9; H, 5.5; O, 34.1

測定:  $pK_a = 10.78$

マス・スペクトル:  $M^+ = 280$

赤外線スペクトル:  $\nu$  1683, 1730, 3370  $\text{cm}^{-1}$

3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- $\alpha$ -オクタデシル-L-アスコルビン酸

塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 63.3; H, 10.26; N, 2.53;

112458-131978 (12)

C, 64.6

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 64.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1762, 1675  $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-O-(2-クロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物30)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1760  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

#### 実施例2

3-O- $\alpha$ -ブチル- $\alpha$ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml),  $\alpha$ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (1.5 g), ナトリウムメトリスド (3.24 g) およびヨウ化 $\alpha$ -ブチル (10.5 g) で反応液を調製した。これを常温で約7.5時間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 5.63

実測値: C, 59.33; H, 5.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77,

59, 44, 30, (弱いピーク) 322 ( $M^+$ ), 281, 247, 223, 174, 18

#### 実施例3

3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸 (化合物1) の別法合成法

実施例2で合成した3-O- $\alpha$ -ブチル- $\alpha$ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて常温で攪拌した。約1.5時間後に出現物質のおよそ50~60%が消失していることがTLCにより分った。そこで、反応液を常温で更に4.5時間攪拌すると、ベンジリデン誘導体から3-O- $\alpha$ -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物を溶媒用としてメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空蒸気すると、約1.5 gの残渣を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの峰を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の $\alpha$ -ブチルエーテルを含む峰をプレパラティブ・プレートからかき取り同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- $\alpha$ -ブチル- $\alpha$ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 0.55 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 32, 43, 29, 15

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(3-メトキシエチル)- $\alpha$ -6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物32)

所およびその他の物理化学的測定法により、実測例の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

#### 実測例 4

##### 5,6-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物 33)

アスコルビン酸 (8.2g) を  $\gamma$ -ブチロラクトン (400 ml) 中でスラリー化し、塩化亜鉛 (200 g) をつつくり加え、得られた混合液を 1 時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド (100 ml, 10.4 g) を加えて、常温で約 2 時間攪拌し、酢酸エチル (500 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で 3 回に分けて抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性炭した木炭で処理し、セルローズでろ過した。酢酸を濃縮すると、5,6-0-ベンジリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 52.09; H, 4.58

実測値: C, 52.19; H, 4.34

収量 = 1.23 g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

112458-131778 (13)

ては次の様なものが得られる。

##### 5,6-0-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル:  $\nu$  3258, 1755, 1664  $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル:  $M^+$  = 278

##### 5,6-0-ウンデシリデン-L-アスコルビン酸 (化合物 35)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1665, 1750, 2840, 2920  $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.48

マス・スペクトル:  $M^+$  = 327

#### 実測例 5

##### 5,6-0-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 36)

L-アスコルビン酸 (8.8 g) を  $\gamma$ -ブチロラクトン (400 ml)、塩化亜鉛 (200 g) およびアセトン (500 ml) で反応液を調整し、常温で 1 晩攪拌して、トルエン-メタノール (1:1) 溶液を

溶媒として用いてシカモカラムで洗浄した。洗浄物 (600 ml) を採取し、溶媒を真空除去した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗浄して、5,6-0-(1-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.56 g。この化合物の物理的性状は以下の如くであった。

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1760, 3000, 3350  $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 216 ( $M^+$ ), 201

上記の方法に従って、以下のケタールが調製される。

##### 5,6-0-(1-クロロメチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 37)

計算値: C, 42.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 42.4; H, 4.5; O, 32.2; Cl, 13.9

測定:  $pK_a$  = 4.10

マス・スペクトル・ピーク: 250 ( $M^+$ ), 201

赤外線スペクトル:  $\nu$  1670, 1770, 3000

3300  $\text{cm}^{-1}$

##### 5,6-0-(1-ベンジル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物 38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.2; H, 5.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1660, 1740  $\text{cm}^{-1}$

測定:  $pK_a$  = 6.55

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下永口)

実例 6

3-O- $\alpha$ -オクタゲル- $\beta$ -D-0-(1-  
ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化  
合物37)の調製

$\beta$ -D-0-(1-ノルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸(30g)、ナトリウムノテレート  
(3g)、臭化 $\alpha$ -オクタゲル(3.0g)お  
よびDMF(400ml)で調製した反応液を常  
温で約3日間攪拌した。水および酢酸エチルを加  
え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる  
希望の3-O- $\alpha$ -オクタゲルエーテルを実例  
1の方法で精製した。クロマトグラフィー後、  
精製した3-O- $\alpha$ -オクタゲル- $\beta$ -D-0-  
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(約4.5g)を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.6

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1705, 1760, 2870,  
2930 $\text{cm}^{-1}$

測定:  $\text{pK}_a = 1.44$

測定:  $\text{pK}_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302.287

3-O-(2-エトキシエチル)- $\beta$ -D-0-  
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物43)

測定:  $\text{pK}_a = 1.031$

マス・スペクトル・ピーク: 288.273

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1695, 1765, 2990 $\text{cm}^{-1}$

3-O-(2-プロモエトキシエチル)- $\beta$ -  
D-0-(1-ノルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物44)

計算値: C, 42.8; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定:  $\text{pK}_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368.353

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1700, 1770, 3010,  
3300 $\text{cm}^{-1}$

2,3-O- $\alpha$ -オクタゲル- $\beta$ -D-0-  
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468.433

上記の方法で調製し得る他のアター+種として  
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジメチルノルエチリデン)- $\beta$ -  
D-0-(1-ノルエチリデン)-L-アスコ  
ルビン酸(化合物46)

測定:  $\text{pK}_a = 1.059$

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1700, 1750, 3340 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 394.379

3-O-(2-フェニルイソエチル)- $\beta$ -D-  
0-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビ  
ン酸(化合物47)

測定:  $\text{pK}_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389.374

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1710, 1780, 3220 $\text{cm}^{-1}$

3-O-(エトキシカルボニルノル)- $\beta$ -D-  
0-(1-ノルエチリデン)-L-アスコル  
ビン酸(化合物48)

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1700, 1760, 3000,  
3340 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 ( $\text{M}^+$ )

2,4-ビス-O-(4-シアノブチル)- $\beta$ -D-  
0-(1-ノルエチリデン)-L-アスコル  
ビン酸(化合物49)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1690, 1750, 2260,  
3000 $\text{cm}^{-1}$

マス・スペクトル・ピーク: 378.363

2,3-ビス-O-(4-フルオロベンジル)-  
 $\beta$ -D-0-(1-ノルエチリデン)-L-ア  
スコルビン酸(化合物50)

赤外線スペクトル:  $\nu$ 1690, 1765, 2905,  
2940, 3005, 3065 $\text{cm}^{-1}$

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432.214

3-O-(4-ニトロベンジル)- $\beta$ -D-0-  
(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物51)

測定:  $\text{pK}_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770, 3360, 3420 $\text{cm}^{-1}$   
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物49)  
 計算値: C, 61.7; H, 6.3  
 実測値: C, 59.9; H, 5.7  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1780, 3380, 3420 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pK}_a = 10.7$   
 マス・スペクトル・ピーク: 330, 335  
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物50)  
 計算値: C, 64.5; H, 9.4; O, 12.1; Cl, 7.1  
 実測値: C, 64.5; H, 9.5; O, 12.0; Cl, 7.3  
 測定:  $\text{pK}_a = 9.0$   
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1775, 2860,

2940, 3040 $\text{cm}^{-1}$   
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物51)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2870, 2940 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pK}_a = 10.9$   
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411  
2,3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物52)  
 測定: 測定する基無し  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1770, 2885, 2940 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621  
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物53)  
 計算値: C, 59.3; H, 5.3; F, 1.9  
 実測値: C, 59.1; H, 5.1; F, 1.6

赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1740, 3320 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309  
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物54)  
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431  
 測定: 測定する基無し  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1690, 1780, 2250, 2910, 3000 $\text{cm}^{-1}$   
2,3-ビス-O-(2-メチルベンジル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物55)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1705, 1780, 2950, 3020 $\text{cm}^{-1}$   
 測定: 測定する基無し  
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409  
3-O-(1-ヒドロキシウンデシル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物56)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1710, 1780, 2940,

3540 $\text{cm}^{-1}$   
 測定:  $\text{pK}_a = 10.79$   
 マス・スペクトル:  $\text{M}^+$  387  
3-O-(4-シアノブチル)-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物57)  
 測定:  $\text{pK}_a = 10.40$   
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1765, 3000, 3515 $\text{cm}^{-1}$   
 マス・スペクトル・ピーク: 297, 282  
3-O-ノル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物58)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{HMR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 6H), 3.7-4.5 (多重線, 7H)  
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物59)  
 赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$   
 $^1\text{HMR}$ :  $\delta$  0.82 (三重線, 3H), 1.3-1.5 (多

3-O- $\alpha$ -ヘキサール-2,6-O-(1-メチル  
エタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物  
60)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1770, 1770 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{HNR}$ :  $\delta$  0.6 (2-重線, 4H), 1.3-1.6 (多重線, 12H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O- $\alpha$ -ゲシル-2,6-O-(1-メチル  
エタリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物61)

マス・スペクトル・ピーク: 336, 343

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{HNR}$ :  $\delta$  0.5 (2-重線, 4H), 1.3-1.7 (多重線, 20H), 4.65-4.7 (二重線, 1H)

3-O-(2-メチルエチル)-2,6-O-(1-メチル  
エタリデン)-L-アスコルビン酸  
(化合物62)

赤外線スペクトル:  $\nu$  1700, 1770 $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{HNR}$ :  $\delta$  1.3-1.4 (2-重線, 4H), 1.3 (1-重線, 3H), 3.6-4.7 (多重線, 8H)

実施例2

2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサゲシル

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサゲシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(694mg)を得た。収率: 62%。

計算値: C, 72.99; H, 9.45

実測値: C, 72.03; H, 9.63

$^1\text{HNR}$ :  $\delta$  2.35 (1-重線, 3H), 3.1 (1-重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490 ( $\text{M}^+$ ), 452

398, 338, 325, 177, 116, 91

赤外線スペクトル:  $\nu$  1761, 1672 $\text{cm}^{-1}$

当薬は(成長過程の一環として)血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血液供給系を形成することができるが、前述した如く、本発明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子阻害作用を要する1つの方法は次の試験方法によるものである。

L-アスコルビン酸 (化合物63) の調製

3-O- $\alpha$ -ヘキサゲシル-L-アスコルビン酸(694mg)を無水DMF(25ml)に溶解した。この溶液を、窒素置換器、乾燥剤の管および滴加用漏斗を装備した500mlの3口付丸底フラスコに入れたNaH(24.5g, 1.0mol)の無水DMF(100ml)溶液底に、室温で窒素置換器中からゆっくりと加えた。反応液を25分間( $\text{H}_2$ の発生が止まるまで)攪拌すると、3-O- $\alpha$ -ヘキサゲシル-L-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295g)の無水DMF(20ml)溶液を加え、室温で約50分間攪拌した。反応温度を90°Cまで上げ、更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナトリウム飽和水溶液(食塩水)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、ろ過して、揮発性成分を真空除去した。得られた黄色のシロップを、増溶剤として酢酸エチル-トルエン(1:9)を用いたシリカゲル60のクロ

マトグラフィーにかけた。TLCで所望の生成物を含有することを確認した分画を合し、溶媒を除去すると、精製した2-O-ベンジル-3-O- $\alpha$ -ヘキサゲシル-L-アスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(694mg)を得た。収率: 62%。

次に、体重20~22gの15 SPF/NDK系雌性マウスの各々の左側を脱毛し、5区つづの3群に分ける。第1群には、15%フィコルで希釈したライソゾーム-ミトコンドリア調製液(0.20cc)を体側に皮下注射した。その後、第1群のマウス各々に、被験化合物を標準溶液に溶解または懸濁した液(0.5cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300mg/kgとする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマウスが生



例のようになる用量とで溶解液を行なう。例  
 の肝のマウスには、フイコで角質したライソゾ  
 ーム-ミトコンドリア抽出液 (2.5 cc) を体腔に  
 皮下注射し、尾筋 (2.5 cc) のみを腹腔内投与す  
 る。マウスを24時間後に屠殺し、マウスを各々  
 別毛した方を上にして解剖台の上に横向きに置く。  
 マウスの皮膚を腹膜 (flank) から背中にかけて真  
 一文字に切り、肩胛の後端から肩胛に背中につ  
 けて切る。皮膚を背に沿って切り、およそノミイ  
 ンクの切片ができるようにする。この皮膚を鉗子  
 と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。  
 この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に埋したラ  
 イソゾーム-ミトコンドリア圧入部分が露出する。  
 この皮膚切片を種やかに平にし、両端用解剖器を  
 用いてライソゾーム-ミトコンドリア圧入部分の  
 周りの脂肪血管を摘除し、その数を計測する。脂  
 肪血管の数を数算するとよは、顕微鏡の倍率を全  
 て同じにする (ノミ)。各々の肝の脂肪血管の数  
 の平均を算出する。そして、下式から困苦率 (%)  
 を計算する。

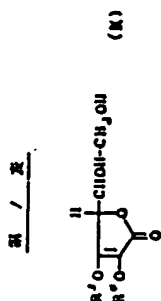
$$\text{总费率}(\%) = \left( 1 - \frac{\text{净(列明费)}}{\text{净(管理费与杂费)}} \right) \times 100$$

下記の図1番、図2番、図3番に試験結果を示す。

第1番は(1)式において $R^2$ と $R^3$ が共にHである化合物に關し、第2番は $R^2$ と $R^3$ とでノーマルエチラジンを形成する化合物に關し、第3番は $R^2$ と $R^3$ とがベンジラジン基その他の基を有する化合物に關する。

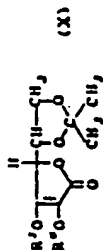
本発明化合物の1つである3-O-エオクタ  
デシル-γ-0-(1-ノルチルエチリデン)-  
L-アスコルビン酸の、阻害による異容形成を阻  
害する用途について種々の用量を用いて試験した。  
その試験結果を例として示す。

(以下空白)



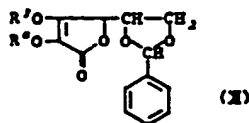
化合物 番号	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	平均収率 (%)	分子量範囲 (m/z)
2	2,4-ジクロロベンジル	H	56	150-300
3	4-クロロベンジル	H	59	25-300
5	3-プロポキシベンジル	H	74	300
7	3-フルオロベンジル	H	52	25
8	10-オクタデシル- $\alpha$ -ペンチル	H	41	25
9	4-ペンチルベンジル	H	50	300
10	4-ペンチルベンジル	4-ペンチルベンジル	38	25-300
11	3-プロポキシ-4-メチルベンジル	H	36	300
12	3-アミノ-4-メチルベンジル	H	68	300
13	2-フルオロ-4-メチルベンジル	H	55	300
14	4-メチルベンジル	H	31	25
15	4-メチルベンジル	4-メチルベンジル	13	25-150
17	4-クロロベンジル	H	82	25-300
18	4-クロロベンジル	4-クロロベンジル	52	25
21	3-クロロベンジル	H	41	25
22	4-クロロベンジル	H	36	25-300
23	3-4-フルオロ-2-メチルベンジル	H	53	25-300
24	3-4-メチルベンジル	H	54	25
25	2,3,4-トリメチルベンジル	H	47	25-300
26	2,4,6-トリメチルベンジル	H	55	25

図 2 表



化合物番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	平均収率 (%)	収率範囲 (mg/kg)
36	H	H	H	48	10
37	H	H	H	38-52	25-100
41	H	H	H	30	120
42	H	H	H	12	10
44	H	H	H	71	240
45	H	H	H	18-55	25
46	H	H	H	47-52	25-150
47	H	H	H	45	325
48	H	H	H	42-55	150
49	H	H	H	36	150
51	H	H	H	15-55	25-150
52	H	H	H	15-55	25-150
53	H	H	H	27-52	25
54	H	H	H	36-71	25
56	H	H	H	47	150
57	H	H	H	37-72	25-150
58	H	H	H	15	10
59	H	H	H	40	10
60	H	H	H	41	10
61	H	H	H	48	10
62	H	H	H	26-41	10-240

表 3 表



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	収率 (%)
o-ブチル	H	60
2-メトキシエチル	H	31

※ 150mg/kg 腹腔内投与

表 4 表

3-O-α-オクタデシル-Δ<sup>5</sup>-6-O-(1-ノナエチリデン)-Δ<sup>4</sup>-アスコルビン酸の収率

腹腔内投与量 (mg/kg)	収率 (%)
240	71.78
120	66.78, 75.71
60	72.50
30	58.38
15	45.17

更に、本発明化合物は転移が生じる際の膜形成因子としても効果があることを見出した。この膜形成性は、細胞膜が起るべく化学療法剤にはあまり反応しないマロソリン誘 (M/O9) 誘 (Madison long (M/O9) carcinoma) を用いた人工転移モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

#### マロソリン誘転移検定

マロソリン誘 (M/O9) 誘は、肉腫遺伝子の B A LB/C マウスにおいて移植可能な系として、保持される。この肉腫系はメイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の腫瘍バンクから入手した。腫瘍転移の研究に際しては、皮下で生育した腫瘍を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリプシン処理すると、均一な細胞懸濁液が得られる。これを RPMI-1640 培地 (W A Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/O9 細胞はトリパン・ブルー排除法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の増殖は血球計 (hemocounter) により決定する。細胞の数は増殖/4mm<sup>2</sup>あたり成熟細胞/×10<sup>3</sup>倍に換算する。M109細胞は正常な増殖3A13/Cマウスに移植注射する。増殖数はマウス/区当り0.2ml (3×10<sup>6</sup>個の細胞) である。腫瘍細胞を移植する2日前に任意に10匹のマウスに被検薬剤を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5ml) を腹腔内注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸に関する試験結果を例示する。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosar) を用いた。表中、欄/カラムは処置薬剤を、欄/カラムは30日目または42日目の群当りの両方の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置薬剤 <sup>1)</sup>	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)
	14日目
エマルホア (対照)	628±104
アスコルビン酸 (100mg/kg)	338±96
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (30mg/kg)	107±34
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (100mg/kg)	130±51

1) 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本剤が有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおけるLD<sub>50</sub>は400または1000mg/kg以上である。

腫瘍形成または血管新生に関する2番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのにかかる時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を減じさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

表2 腫瘍58-131978 (19)

処置薬剤	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)	
	30日目	42日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	158±46	206±18
サイトキサン (30mg/kg) <sup>2)</sup>	24±13	---
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (33mg/kg)	18±12	186±13
3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (33mg/kg)		
4-サイトキサン (30mg/kg)	16±06	悪性

2) サイトキサンは12日目から42日間に腹腔内投与した。

上記の実験における腫瘍の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両方について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。表4表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を (ICPA投与の30分前に)、ICPA (Incomplete Freund's adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICPAを投与するのを12回、3日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一定の割合で週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O-α-オクタデシル-β-アスコルビン酸 (10~300mg) を1日に1回または2回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その発現を4~7日まで遅らせた。ICPA (45cc) もそれぞれのラットに1日1回2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の腫瘍形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン関節炎測定法であり以下のようにして行なう。

タイプIのコラーゲンをストラヴィツァとユニ

ニ (Strawick and Mami) [Biochemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の関節軟骨から分離する。このコラーゲンを 0.1 M 酢酸に溶解し -20°C で保存した。タイプ I のコラーゲン原皮を 20 mg/ml の濃度まで希釈し、等量の不完全なフロインドのアリユバント (ICFA) で完全に乳化する。コラーゲン (約 0.5 mg) を含む乳濁液を 6 匹の生れつきのメイス雄ラット (Charles River Breeders, 170-200g) の、背中のいろいろな場所に、皮内注射する。炎症反応を評価するための試験期間中、1 週間に 3 回それぞれのラットの後肢容量を測定して記録する。動物には被験薬剤を、1 週間に 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的経口飼養で、カルボキシノテルメルローズに溶解して与える。本試験の終わりに (28 または 30 日目) に、動物の血漿を心臓穿刺により取り、血漿中の抗タイプ I のコラーゲン抗体の濃度を、 $\lambda$  及び  $\mu$  の  $\lambda$  及び  $\mu$  抗体の濃度を、タイプ I のコラーゲンを乳化させるアルカルアルデヒド処理羊赤血球 (Averbach et al., Immunochimistry, 4, 67 (1969),

Andriopoulos et al., Arth. Rheum., 19, 412 (1976)) を用いた受動的血球凝集反応法により測定する。タイプ I のコラーゲンに対する凝集反応または凝集阻害反応はラジオノトラック・イヤー・インデックス・アッセイ (radioimmuno assay) (Quesada, Immunology, 33, 361, (1977)) により測定する。実験において、タイプ I コラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および薬剤の効果は、それぞれの匹から 2-3 匹選んで後肢のラジオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何匹かのラットには ICFA だけを注射した。

上記の方法に従って行なつたある実験においては、3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\epsilon$ - $\omega$ - $\alpha$ -ノルステリデン)- $\epsilon$ -アスコルビン酸および 3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\epsilon$ -アスコルビン酸を被験薬剤とし、経口的に用量 50 mg/kg を投与した。前者の化合物はタイプ I のコラーゲンの注射により誘起される後肢の肥大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後肢容量を ICFA 処理ラット

(陰性対照) の場合に比して実質的に減えることはなかつた。3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\epsilon$ -アスコルビン酸を用量 50 mg/kg で用いた別の実験では、後肢容量は、タイプ I のコラーゲンで免疫してあるが被験薬剤では処理していないラット (陽性対照) に比して、90-100% 低くなつた。3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\epsilon$ - $\omega$ - $\alpha$ -ノルステリデン)- $\epsilon$ -アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後肢容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0- $\alpha$ -オクタデシル- $\epsilon$ -アスコルビン酸をもつと低用量で用いた場合、125 mg/kg では後肢容量を約 55% 軽減させ、125 mg/kg では後肢容量は対照と差がなかつた。


2,3-ビス-0-( $\alpha$ -オクタデシル)- $\epsilon$ -アスコルビン酸を用量 125 および 250 mg/kg で用いても後肢容量を軽減させる (33-67%)。3- $\alpha$ -( $\alpha$ -トリフルオロメチルベンジル)- $\epsilon$ -アスコルビン酸を 25 mg/kg で用いても、後肢容量は ICFA 対照の場合と実質的に同じであつ

た。

次に掲げる化合物は、用量 125 mg/kg を経口投与したときタイプ I のコラーゲン注射により誘起される後肢肥大を実質的に軽減させた。3-0- $\alpha$ -ヘプタデシル- $\epsilon$ -アスコルビン酸、2,3-0-ビス-( $\alpha$ -シアノベンジル)- $\epsilon$ - $\omega$ -( $\alpha$ -ノルステリデン)- $\epsilon$ -アスコルビン酸、3-0-( $\alpha$ -シアノブチル)- $\epsilon$ - $\omega$ -( $\alpha$ -ノルステリデン)- $\epsilon$ -アスコルビン酸および 3-0-( $\alpha$ - $\alpha$ -デシルステリデン)- $\epsilon$ -アスコルビン酸。

本発明化合物を関節形成障害薬として利用する際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1) 式の化合物の濃度を 1 目以上の汎用される製剤上許容される賦形剤、例えばデンプンなどと混合し、1 カプセル中に 1 用量またはその数分の 1 を含むようにゼラチンカプセルに入れておく。または、異物、デンプン、滑沢剤およびその他の所望に応じた製剤上許容される賦形剤の混合物を、点性成

分をそれぞれが100~500mg含むように錠剤に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か数分のノ量を用いる場合は、両端をつけること。片端は投与用には、薬物を層状または膜状として投与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、膜形成を阻害するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の薬用量は、哺乳動物の体重当り10~100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー  
代 理 人 弁理士 岩崎 光雄 

# 第1頁の続き

Int. Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号
(C 07 D 407/04		—
307/00		7043-4C
317/00 )		7432-4C
(C 07 D 405/12		—
307/00		7043-4C
209/00 )		6807-4C
(C 07 D 405/14		—
307/00		7043-4C
317/00		7432-4C
209/00 )		6807-4C

発 明 者 ラツセル・エル・パートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ペルーガ  
・レイン・アプト1-B3475番  
地

発 明 者 ジェス・アール・ビュリー  
アメリカ合衆国インディアナ州  
インディアナポリス・ホイト・  
アベニュー4306番地

発 明 者 ステフエン・エル・ブリッグス  
アメリカ合衆国インディアナ州  
クレイトン・ルーラル・ルート  
#1ボックス483

発 明 者 ジョセフ・ダブリユ・パートン  
アメリカ合衆国インディアナ州  
グリーンフィールド・アール・  
アール #4ボックス360

112658-131978 (21)